Aus der Universitätshautklinik Freiburg i. Br.
Direktor: Prof. Dr. G. A. Rost.

Überempfindlichkeitsreaktionen der Mundschleimhaut gegen die Halogene Chlor, Brom und Jod.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Albert-Ludwigs-Universität

zu

Freiburg i. Br.,

vorgelegt von

Ingeborg Ruffmann,
approb. Zahnarzt
aus Cottbus.

Quakenbrück

Druck: Handelsdruckerei C. Trute
1932.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Freiburg i. Br.

Dekan: Prof. Dr. Rehn.

Referent: Prof. Dr. Rost.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Die Tatsache, daß chemische Stoffe an der Haut oder Schleimhaut Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen, ist seit langem bekannt, jedoch war in früherer Zeit ihre Genese vollkommen unklar. Heute weiß man, daß diese Überempfindlichkeit auf einer Allergie der Haut oder vielmehr auf einer Allergie des Individuums gegen den betreffenden Stoff beruht.

Der Begriff „Allergie" ist 1906 von Pirquet geprägt worden. Er versteht darunter eine veränderte Reaktionsfähigkeit des Organismus in zeitlicher, quantitativer und qualitativer Beziehung, die durch Überstehen einer Krankheit oder durch Vorbehandlung, z. B. wiederholte Einwirkung körperfremder Substanzen, individuell erworben wird und spezifisch ist.

Doerr erweitert die bisherigen Anschauungen über Allergie, indem er auch gewisse angeborene Zustände mit hineinbezieht. Durch folgende Kriterien hat Doerr den Begriff der allergischen Reaktivitäten charakterisiert:

1. Die Abweichung von der Norm.
2. Die Spezifität, — sei es Mono- oder Polyspezifität.
3. Die Unabhängigkeit allergischer Reaktionen von der Beschaffenheit der reaktionsauslösenden Substanz.
4. Den Nachweis einer stofflichen Grundlage des allergischen Zustandes, d. h. eines sog. Antikörpers oder Reagins.

Durch Rost wird die kausalgenetische Betrachtungsweise in die Dermatologie eingeführt. Er modifiziert Doerrs Definition indem er die „spezifische Disposition" als das Ausschlaggebende hervorhebt. Seine Auffassung ist: Kommt bei einer bestimmten Disposition ein bestimmter exogener Faktor (Allergen) zur Einwirkung, so entsteht im Organismus ein Reaktionsprodukt — der Antikörper oder Reagin. Dieser kann, aber muß nicht an irgend einem Erfolgsorgan z. B. der Haut oder Schleimhaut gewisse Reaktionen auslösen, die bei einem normalen, also nicht spezifisch disponiertem Organismus nicht auslösbar wären.

Durch gewisse, von außen einwirkende Substanzen werden also nur in dem menschlichen oder tierischen Organismus, der eine bestimmte Disposition besitzt, Reaktionen ausgelöst, die bei normalen Individuen garnicht oder in ganz anderer Weise in Erscheinung treten würden. Aus diesem Grunde spricht Rost von einer allergischen Disposition und nennt die Merkmale dieser Disposition „Stigmata". Sie sind jedoch von den auf dieser Basis auftretenden Krankheitssymptomen streng zu trennen. Die durch das Vorhandensein bestimmter Stigmata ausgezeichnete bestimmte körperliche Verfassung nennt er „Status", und folgerichtig sollte man auch von einem Status allergicus sprechen.

Die Allergie besteht in einer Wechselwirkung zwischen spezifischen Allergenen und den im Körper eines Allergikers befindlichen zugehörigen Reaginen. Nach Doerr, Berger ist sie eine Antigen-Antikörperreaktion.

Der Reiz, den ein Antigen bei ein- oder mehrmaliger Zufuhr auf die Körperzelle ausübt, führt zur Bildung von Antikörpern. Diese können entweder gebunden — d. h. zellständig sein — oder sich frei im Blutserum befinden.

Die Sensibilisierung wird häufig durch eine ererbte Veranlagung erleichtert, andererseits hat Bloch durch seine Untersuchungen feststellen können, daß jedes Individuum unter bestimmten Voraussetzungen allergisiert werden kann. Storm van Leuwen faßt diese Untersuchungsergebnisse wie folgt zusammen: Bei geringer Intensität werden durch die Einwirkung des Allergens nur die konstitutionell Veranlagten sensibilisiert, während bei stärkerer Einwirkung des Allergens unter ungünstigen Bedingungen auch die nicht heriditär Veranlagten zu Allergikern werden können.

Zwischen den Erscheinungen der Allergie, Idiosynkrasie und Anaphylaxie besteht kein grundsätzlicher Unterschied; nur ist die Allergie als der übergeordnete Begriff zu betrachten, der alle Reaktionsformen von der Unempfindlichkeit (Anergie) bis zur Überempfindlichkeit (Hyperergie) umfaßt.

Über den Angriffspunkt der Allergene in der Haut sind die Meinungen noch geteilt. Man denkt daran, daß die Auslösung der Allergie abhängig ist:

1. von der Epidermis. Doerr, Bloch, Jadassohn sehen also die Ursache der Überempfindlichkeit in ihrer Strukturveränderung.
2. von dem vegetativen Nervensystem. Kreiber und Pick glauben an eine Reizung der Epithelnerven oder an eine vorausgegangene Schädigung der Gefäßnerven. Almquist nimmt eine Idiosynkrasie der sympathischen Nerven an.
3. von der Einwirkung, die die Epidermis oder die Hautgefäße auf dem Blutweg erreichen.

So meinen Lehner und Rajka, daß die Noxe außer an der Epidermis ebenfalls an den Endothelzellen der Gefäße angreift. Auch Kyrle und Urbach sprechen von einer epithel. und einer vaskulären Überempfindlichkeit.

Eine besondere Stellung nehmen die Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Arzneimittel ein. Es handelt sich hier nicht nur um einfache Idiosynkrasien, sondern wohl ebenso häufig um echte Allergien. Zuerst besteht eine Dermatitis toxica, die auch in einen chron. Leidenszustand übergehen kann und dann zur Dermatopathia, zum Ekzem im Sinne Rosts wird. Morphologisch sind Ekzem und Dermatitis toxica nicht voneinander zu trennen. Während jedoch das echte Ekzem auf der Grundlage eines gewissen Status entsteht und eines exogenen Faktors nur noch zur Auslösung bedarf, muß bei der Dermatitis toxica die äußere Schädlichkeit die ganze Krankheitsdauer hindurch einwirken.

Unter den Arzneimitteln zeichnet sich u. a. die Halogengruppe dadurch aus, daß sie bei gewissen Menschen Reaktionen auslöst, die als Haut-, Schleimhaut- oder Allgemeinerkrankung in Erscheinung tritt. Die nachfolgende Arbeit beschäftigt sich speziell mit den Veränderungen der Mundschleimhaut, die bei den Patienten zu beobachten sind, die eine Überempfindlichkeit gegen Chlor, Brom oder Jod besitzen.

Chlor.

Von den Halogenen kommt Chlor im Organismus des Menschen am häufigsten vor, jedoch sind Haut- oder gar Schleimhautveränderungen nach Cl-Einwirkung außerordentlich selten. Höchstens in bestimmten gewerblichen Betrieben (Scheideanstalten) kommen sie vor.

Nach Jakobi entstehen unter der Einwirkung des Chlordampfes Efflorescenzen, die mit einer Akne Ähnlichkeit haben. Es ist eine Talgdrüsenerkrankung, teils einfacher Art mit Pickel- und Komedonenbildung, teils erschwert durch Retentionsgeschwüre, Atherombildung und Störung des Allgemeinbefindens. Ungefähr bis zum Jahre 1904 war die Frage der Chlorakne, ihre Entstehung, Vermeidung und Therapie außerordentlich akut; schon 1905 erfolgt eine starke Abnahme der Erkrankungen infolge Einführung allgemeinhygienischer Maßnahmen und Änderung der Arbeitsweise in vielen Fabriken.

Trautmann beschreibt ein Krankheitsbild, das durch Überempfindlichkeit gegen Chloralhydrat hervorgerufen wird: an der äußeren Haut — Purpura, Ulcerationen, Gangrän, Exanthem; an der Lippen-, Wangen- und Rachenschleimhaut, an Zunge und Gingiva sind Rötung, Schwellung, Bläschen, Erosionen und Ulcerationen zu finden. Er verweist dabei auf einen Fall, den Curschmann 1871

mitgeteilt hat. Mir ist jedoch ein derartiger Fall aus der Literatur nicht bekannt; ja selbst Curschmann schreibt 1871 in seinem Referat über die Behandlung des Delirium potatorum mit Chloralhydrat, er habe in allen seinen Fällen einmal ein Glottisödem auftreten sehen, aber nie irgendwelche Nebenwirkungen an der Mundschleimhaut oder Zunge.

Brom.

Die Häufigkeit, mit der ein bestimmter chemischer Stoff allergische Hautkrankheiten hervorruft, hängt im großen und ganzen von zwei Eigenschaften ab: 1. von seiner Befähigung zur Sensibilisierung; und 2. von der Art, Intensität und Häufigkeit seiner Medikation. Beim Brom muß man eine starke Sensibilisierungsfähigkeit annehmen, denn die Hauterscheinungen stellen sich zumeist erst nach langdauernder Zufuhr ein, ohne daß bei den Patienten eine gesteigerte Empfindlichkeit gegen Brom von Anfang an vorzuliegen braucht. Hauptsächlich gegenüber den Bromsalzen Bromnatrium, Bromkalium und Brommonium sind einzelne Menschen außerordentlich empfindlich. Die Bromsalze werden leicht resorbiert, jedoch schwer ausgeschieden. Sie neigen zur Aufspeicherung in den Körpergeweben, wobei das Bromion das Chlorion verdrängt. Sie kumulieren ihre Wirkung und erzeugen den sogenannten Bromismus, der in Verlangsamung der geistigen Funktionen, Herabsetzung der Reflexe, Hemmung der Motilität, Husten, Schnupfen und Hauterscheinungen besteht. Therapeutisch wird Brom innerlich gegeben (gegen Neurasthenie, Epilepsie etc.) oder intravenös (bei ac. Ekzem und Lichen ruber planus). Wegen der enormen Verbreitung bromhaltiger Patentmedizinen ist das Bromoderma besonders in Amerika recht häufig. Vorwiegend sind Gesicht und Extremitäten, seltener die ganze Körperoberfläche befallen. Die Formen der Bromdermatitis sind ebenso wie die der Joddermatitis außerordentlich vielgestaltig. Häufig sieht man die Bromakne, das Bromoderma tuberosum und vegetans, ferner die verschiedensten Eruptionen (erythematöse, papulöse, bullöse, nodöse und furunkulöse), doch auch Ulcera und Ödeme sind keine seltenen Erscheinungen.

Über das Bromoderma existiert, seitdem der erste Fall 1867 von Husemann veröffentlicht worden ist, eine sehr ausgedehnte Literatur. Obwohl Brom auf der Schleimhaut sehr ähnliche Erscheinungen hervorruft wie auf der äußeren Haut, so sind doch die Fälle, in denen sie auf der Mundschleimhaut beschrieben werden, recht selten. (Für Jod gilt das gleiche.) Man darf hieraus keinesfalls den Schluß ziehen, daß die Mundhöhle beim Bromoderma fast immer verschont bliebe. — Diese Annahme ist bestimmt falsch, und zwar erklärt sich der Mangel an Beobachtungen einfach daraus, daß das Bromoderma auf der äußeren Haut meist die ganze Aufmerksamkeit sowohl des Arztes als auch des Patienten in Anspruch nimmt. Da

in der Mundhöhle gleichzeitig meist keine Schmerzen vorhanden sind, so wird ihre Inspektion entweder garnicht oder nur sehr flüchtig ausgeführt.

Eine Krankengeschichte, die neben den Hautsymptomen die Reaktion der Mundschleimhaut gegen Brom außerordentlich gut zeigt und von Bloch und Tenchio berichtet wird, gebe ich hier auszugsweise wieder.

Bei einer 34jährigen Patientin wird wegen allgemeiner nervöser Erscheinungen im Anschluß an eine schwere Geburt Brom verordnet, späterhin auch Liquor ferri jodati. Etwa 6 Monate nach Aussetzen der Brommedikation entwickelt sich im April 1930 ein schwerstes, ekzessives, acneiformes Bromoderma vegetans. Am 14. Juli wird die Patientin in die Dermatologische Klinik in Zürich eingeliefert. Befund: Die blasse, grazile Kranke macht einen mitgenommenen, direkt kachektischen Eindruck. Der Ernährungszustand ist schlecht. Auf dem Kopf, Nacken und hinter dem Ohr finden sich papilläre Tumoren, auf dem Rücken kleinere Pusteln acneiformen Charakters.

Schleimhäute: Die Konjunktiven sind intensiv gerötet, die Nasenschleimhaut ist mit Krusten bedeckt.

Auf der Mundschleimhaut sieht man am weichen Gaumen stecknadelkopfgroße Pusteln. Oberhalb des linken Mundwinkels eine über linsengroße Effloreszenz. Links hinten in der Gegend der Molaren eine grauweiße unregelmäßige Verfärbung, an Lichen ruber erinnernd. Das Zahnfleisch blutet sehr leicht, außerdem bestehen Zeichen einer Paradentose.

26. VIII. 1930. Pustelaussaat auf der äußeren Haut hat stark zugenommen.

28. VIII. Beginn der intravenösen Injektionen von physiol. Kochsalzlösung.

14. IX. Bestrahlung der Tumoren und Pantoseptumschläge. Salzreiche Kost. Danach auffallende Besserung dieser Tumoren.

29. IX. Mundstatus: Die Zunge ist geschwollen und zeigt eine unregelmäßige Oberfläche. Am Rand ist sie stark höckrig und stellenweise mit gelben Nekrosen bedeckt. Das Zahnfleisch ist überall intensiv gerötet, an den Zahnhälsen weit zurückgezogen. Zwischen Zahn und Gingiva eitrige Beläge, ebenso an der Lippen- und Mundschleimhaut. An einzelnen Stellen scharf begrenzte Epitheldefekte, rundlich, erbsengroß, grau belegt und mit einer Spur Entzündung in der Umgebung; Sitz hauptsächlich am weichen Gaumen.

30. X. Die Mundaffektionen haben sich gebessert.

2. XI. Patientin fühlt sich sehr schwach, klagt über Schmerzen im Mund.

5. XI. Die Einkerbungen an der Zunge haben sich abgeflacht; am weichen Gaumen sind einige kleine Pusteln mit rotem Saum aufgetreten.

1. XII. Neue Pustelaussaat. Behandlung mit heißen Kataplasmen. Die Zungen- und Wangenschleimhaut weist keine Besserung auf. An der Unterlippe 2 erbsengroße, schmierig belegte Einsenkungen. In den letzten 5 Tagen sind 2 Zähne spontan ausgefallen, die andern sind sehr locker. Starker Foetor ex ore. Therapie: Gurgeln mit antiseptischen Lösungen. Betupfen der Schleimhäute mit Arg. nitr. 5 %.

5. XII. Allgemeinzustand der Patientin deutlich gehoben. Im Gesicht, auf Kopf, Nacken und am Stamm noch immer große Tumoren. Die Patientin öffnet den Mund mit Mühe. Starker Foetor. Die Zunge ist erheblich vergrößert und füllt den Mund vollständig aus. Ihre Oberfläche ist in eine unregelmäßige, von Einsenkungen und kammartigen Erhöhungen durchsetzte Fläche verwandelt, die teils gerötet, teils schmutzig-weiß verfärbt aussieht. Die Wangen- und Lippenschleimhaut weist Vertiefungen auf, die bei leichtester Berührung bluten.

12. XII. Da alle Versuche, die Tumoren durch lokale Behandlung zu beseitigen, scheitern, werden einige von ihnen in Stickoxydulnarkose durch Elektrokoagulation entfernt.

23. XII. Die Patientin fühlt sich wohl. Die Wundflächen sehen schön rot aus. Die Mundschleimhaut hat sich ziemlich gereinigt.

3. I. 1931. Unter Entfernung breiter nekrotischer Membranen hat man heute die Mundschleimhaut fast vollständig säubern können. Das Mundsekret ergibt im Dunkelfeld zahlreiche Mundspirochäten und Trichomonas hominis. Zunge und Lippen sind noch deutlich geschwollen, weisen eine rosige Farbe auf und bluten leicht. In den folgenden Tagen durch Betupfen mit Syntharsan weitere Besserung.

17. I. Da das Allgemeinbefinden der Patientin ein verhältnismäßig gutes ist, werden noch einige Tumoren in Stickoxydulnarkose entfernt.

21. I. Die Kranke hat die Operation sehr schlecht überstanden und erholt sich trotz Traubenzuckerinfusion, Coramin- und Campferinjektion nicht mehr. Puls 125, starke Arythmien. Temperatur ansteigend. Atmung erschwert. Sauerstoffinhalation.

Um 16 Uhr: Puls 170. Temperatur 40,9.

18,10 Uhr: Exitus letalis.

Die Sektion ergibt: Thrombose des Sinus transversus und Sinus rectus, Hirnödem, Stauungsblutungen im Groß- und Kleinhirn, Embolie der Pulmonalarterie. In den Organen findet sich Brom post mortem am stärksten in der Schilddrüse, weniger in den spontan entstandenen Effloreszenzen der Haut und Schleimhaut,

schwach in den künstlich gesetzten Effloreszenzen (Cutanreaktionen) und in der übrigen Haut; in Leber, Milz, Ovarien kaum andeutungsweise und in der Niere gar kein Brom.

Es hat sich hier nicht nur um ein Bromoderma gehandelt, sondern um einen allgemeinen Bromismus, ein Krankheitsbild also, das gleichzeitig eine Idiosynkrasie der inneren Organe voraussetzt.

Während der Krankheit hat das Blutbild Veränderungen aufgewiesen; neben Leukozytose (16—22 000) mit hochgradiger Eosinophilie (ansteigend bis 32 %) hat in den letzten Monaten eine schwere Anämie bestanden. Im Urin ist in den ersten Monaten fast stets, gegen Schluß seltener und schwächer Brom nachgewiesen worden. (Methode nach Belote.)

Die Urinmenge war nur zuerst stark vermindert.

Puls häufig über 120, oft unregelmäßig.

Herztätigkeit trotz Cardiaca schlecht.

Brom, Jodkali und Fluornatrium haben positive Hautproben ergeben, während Chlor stets wirkungslos blieb. Die Anwendung nicht halogenhaltiger Stoffe, sofern durch sie ein starker Reiz gesetzt wurde, (Verätzung durch Na_2CO_3) ferner traumatische Eingriffe (per secundam heilende Excisionen), ergaben ebenfalls eine positive Cutanreaktion.

Der Umstand, daß schon beim Eintritt der Patientin in die Klinik der Allgemeinzustand ein schlechter war, die zirkulatorischen und excretorischen Funktionen zu wünschen übrig ließen, muß wohl auch dafür ins Feld geführt werden, daß die eingeschlagene Therapie versagt hat. Speziell gilt dies für die Kochsalzinjektionen, von denen die Kranke 60 erhielt (insgesamt weit über 7 l). Sie hat die Injektionen oft schlecht vertragen, indem sie nachher müde und zerschlagen war oder erhebliche Temperatursteigerungen zeigte. In der letzten Zeit wurden die intravenösen Injektionen durch die Thrombosierung der Venen sehr erschwert bzw. unmöglich gemacht. Eine Erklärung für die lange Latenzzeit und die Spätprogression ist in dem, im Organismus retinierten Brom zu sehen, evtl. auch in noch unbekannten erst im Körper sich bildenden Bromeiweißverbindungen.

Die folgenden 5 Fälle zeigen an Rumpf und Extremitäten schwerere, im Mund jedoch leichte Erscheinungen, die bald wieder abklingen (nur bei einem Patienten letaler Ausgang, der aber durch sein schlechtes Allgemeinbefinden, Bronchitis etc., bedingt war).

F. A. Diasio beobachtet nach Brommedikation Blasen am Gaumen und Zahnfleisch;

G. D. Reeves — einen maculo-papulösen Ausschlag an der Unterlippe;

F. Weber — ein sublinguales Ödem;

H. Mayrhofer — am Gaumen fleckige Rötung, am Zungengrund und am rechten Zungenrand einen rundlichen, haselnußgroßen, schmutziggrünen Nekroseherd.

Der 5. Fall ist insofern interessant, als er nach Meinung der Autoren F. H. Dillingham und L. K. Cafferty zeigt, daß Bromeruptionen sich besonders gern an Orten einstellen, die von einem einmaligen schweren Trauma oder von leichten chron. Reizen betroffen wurden. Die 50jährige Patientin erkrankt nach Verabreichung einer Bromlösung an einem Exanthem der Arme und Beine. Eine Woche später bemerkt sie am harten Gaumen zwei grauweiße, wenig schmerzhafte Wucherungen, die einen Durchmesser von 18 mm aufweisen und in der hinteren Gegend des harten Gaumens, symmetrisch angeordnet sitzen. Ein schmaler Streifen normaler Schleimhaut trennt sie voneinander. Die Patientin trägt eine schlecht sitzende Kautschukprothese, die wahrscheinlich durch ihren chron. Reiz die Bromeruptionen an dieser Stelle ausgelöst hat.

Die 6 beschriebenen Fälle von Bromexanthem und Enanthem sind alle auf eine Bromdarreichung per os zurückzuführen. Hauterscheinungen nach intravenösen Gaben sind mir nicht bekannt.

Die Therapie des Bromodermas heißt: Ersatz des Broms im Körpergewebe durch Chlor. Auf verschiedene Weise kann dieses Ziel erreicht werden.

1. Wöchentlich zweimal intravenöse Injektionen von 100—400 ccm physiol. Kochsalzlösung (nach Hübschmann).
2. 10 Wochen lang täglich einen Löffel Kochsalz per os. Alle 2—3 Tage außerdem 50—150 ccm physiol. Kochsalzlösung intravenös.
3. Zweimal wöchentlich intravenöse Injektionen von 300 ccm $^1/_{10}$ normal Kochsalzlösung. Daneben gibt Diasio Salzsäure per os, Pankreatintabletten und stark gesalzene Speisen.
4. 20%ige Lösung von Calc. chloratum und lokal Umschläge einer 5—10%igen Calc. Chlorat-Lösung. (Hübschmann.)
5. Auch Injektionen von 10 ccm Calcium Sandoz oder Ausschabung der Effloreszenzen und Resorcinumschläge sollen Erfolg gehabt haben.

Die Auslöffelung der Effloreszenzen halte ich jedoch nicht für zweckmäßig, da das Bromoderma gerade nach einem solchen Trauma erst recht zur Wucherung und Verschlimmerung neigt. (s. Fall 1 von Bloch u. Tenchio.)

Durch ausgedehnte experimentelle Untersuchungen ist es K. Hübschmann gelungen, das Bromexanthem zu vermeiden, wenn er seinen Patienten dreimal tgl. einen Eßlöffel einer 20%igen Lösung von Calcium chlorat. cryst. puriss. Merck verabreicht. Hübschmann geht dabei von der Feststellung aus, daß der Ca-

Gehalt im Blut Bromodermkranker auf 6,66—7,77 mg% herabgesetzt sei gegenüber den Normalwerten von 9,48—11,1 mg%.

Hübschmann gibt dadurch dem Arzt ein Mittel in die Hand seine Patienten bei Brommedikation vor einem Ekzem zu schützen. Ob der Erfolg 100%ig sein wird, kann erst die Zukunft und ein sehr großes, statistisch genau erfaßtes Patientenmaterial uns zeigen.

Jod.

Beobachtungen über Nebenwirkungen des Jodes und seiner Salze bei einmaligem oder länger fortgesetztem Gebrauch sind in der Literatur in außerordentlich großer Zahl niedergelegt. Eine der ersten Beobachtungen wurde 1820 in Genf gemacht, jedoch das erste Referat stammt von Westmoreland, der 1855 eine Bläscheneruption der Haut nach Jodkali beschrieb.

Therapeutisch wird Jod sehr oft gebraucht, sowohl äußerlich als Desinfizienz als auch innerlich gegen tertiäre Syphilis, Aktinomykose etc. Bei überempfindlichen Patienten kommt es danach zum Jodismus, der in Katarrhen der Schleimhäute, Speichelfluß, Ödemen, Müdigkeit, Fieber, nervösen Symptomen und Exanthem besteht. Das Jododerma ist häufig an den Extremitäten, besonders an den Oberschenkeln lokalisiert. Doch auch der Stamm, Gesicht, Hals, Mundschleimhaut und die inneren Organe weisen Veränderungen auf. Wie beim Brom, so ist auch beim Jod das Krankheitsbild außerordentlich vielgestaltig: Jodakne, Ödem, bullöses, ulceröses, verrucöses, vegetierendes und nodöses Jododerma, das mit schwerer Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens einhergehen kann.

Der Grad der Idiosynkrasie ist selbst beim gleichen Individuum nicht konstant. Lewins Auffassung ist, daß hier neben mannigfachen exogenen und endogenen Faktoren die Schilddrüse eine große Rolle spiele. Aus den Beobachtungen der letzten 30 Jahre kann man den Schluß ziehen, daß bei Patienten, die an Basedow leiden, an Pemphigus vulgaris oder an Dermatitis herpetiformis Duhring, eine erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegen Jod besteht.

Besonders früher, aber auch heute noch findet man die Anschauung vertreten, daß Patienten, die an einer Psoriasis oder tertiären Syphilis leiden, gegen Jodkali eine verminderte Empfindlichkeit besitzen.

Da an einer solchen gesteigerten oder verminderten Empfindlichkeit nicht nur die äußere Haut, sondern auch die Schleimhaut beteiligt sein dürfte, so halte ich es für berechtigt, etwas näher auf diese Fragen einzugehen, obwohl in den verschiedenen Referaten stets nur die äußere Haut als das nächstliegende berücksichtigt worden ist. Naegeli berichtet 1931 über die diesbezüglichen Untersuchungen an der Berner Dermatologischen Klinik. 100 Fälle von Psoriatikern und Tertiärluetikern sind auf ihre Empfindlichkeit gegen-

über Jodkali geprüft worden. Dabei ist ein Unterschied in bezug auf Häufigkeit der Nebenwirkungen bei ihnen nicht gefunden worden, da das gesamte Krankenmaterial Jodkali meist gut vertragen hat. (Max. Tagesdosis 20 g.) Intoleranzerscheinungen haben sich prozentual häufiger bei kleinen als bei großen Dosen gezeigt; also scheint die Verträglichkeit großer Jodkalidosen keine Besonderheit der Psoriatiker und Tertiärluetiker zu sein.

Es sollen auch Unterschiede in der Verträglichkeit der einzelnen Jodsalze bestehen. Nankwell glaubt (um 1870) bei gewissen Patienten nach Jodkali und Jodammonium ein Exanthem hervorrufen zu können, während nach Jodnatrium keinerlei idiosynkrasische Erscheinungen sich einstellten. Eine statistische Nachprüfung aus neuerer Zeit liegt, soweit mir bekannt, hierüber leider nicht vor.

Wie groß jedoch die Überempfindlichkeit der Allergiker sein kann, zeigt Mierzecki, der eine ekzematöse Reaktion noch bei Verdünnungen von 1 : 50 000 provoziert. Es kommt dabei nach Jodkalieinnahme zu einem Aufflammen bereits verheilter Herde.

Kasuistik.

Zunächst folgen 2 Fälle von Jodidiosynkrasie nach lokaler Behandlung. Grientschnig bepinselt mit Einwilligung der Kranken, die schon früher Zeichen einer Jodidiosynkrasie aufwies, die Gingiva mit stark verdünnter Jodtinktur. Es tritt sofort eine leichte ödematöse Schwellung der Oberlippe beiderseits auf, die ungefähr eine Stunde anhält, um dann vollständig zu verschwinden. Drei Tage darauf stellt sich ein Ekzem im Bereich der linken Wange und Regio colli lateralis ein, das nach 3 Wochen ohne jegliche therapeutischen Maßnahmen verschwindet. Die Patientin zeigt außerdem Dermographismus, ferner Auftreten von Urtikaria nach Erdbeer- und Sardinengenuß. Es handelt sich hier also um eine polyvalente Allergie.

Grietschnig berichtet weiterhin: Einem 24jährigen Patienten, der geistig und moralisch minderwertig ist (schwachsinnig und Sohn eines Potentators), spaltet er unter Chloräthyl einen Absceß l. o. 2 und entläßt den Kranken nach leichter Touchierung des Zahnfleisches mit Jodtinktur. Nach $^1/_2$ Stunde erscheint Patient wieder mit beiderseits stark rüsselförmig angeschwollener Oberlippe, die sehr blaß und fast bretthart ist. Ödem am harten Gaumen. Patient verlangt Extraktion des gangränösen Zahnes, die ohne Anästhesie schmerzlos erfolgt. (Druckanästh. des Ödems.) Starke Eiterentleerung aus der Alveole und subjektives Gefühl der Erleichterung. Nach nochmaliger Pinselung der Gingiva mit Jodtinktur geht er, um nach einer Stunde stark erregt wiederzukommen. Das Gesicht ist blaß und gigantisch aufgetrieben, beiderseits Oberlippen-, Unterlippen-, Wangen- und Lidödem. Von der Nasenwurzel bis

zum Scheitel verläuft ein dicker roter Wulst. Während der Kranke auf dem Stuhl sitzt, treten elefantiastische, fast kindskopfgroße Tumoren bilateral in der Regio sternocleidomastoidea auf. Temperatur normal. Puls langsam und rhythmisch. Kiefersperre. Keinerlei Schmerzen, nur Atemnot. Zur Beruhigung erhält Patient Bromural und kühlende Umschläge auf Gesicht und Hals. Nach 1/2 Stunde flauen die Erscheinungen langsam ab, und nach einer weiteren Stunde ist auch die Gefahr des Glottisödems geschwunden und Patient wird nach Haus entlassen. Am Abend ist das Ödem fast vollständig zurückgegangen. Nachträglich befragt, entsinnt sich der Kranke, schon einmal nach Jodpinselung ein Ödem an der Hand gehabt zu haben, das aber nach ein bis zwei Stunden von selbst geschwunden sei, sodaß er dem behandelnden Arzt erst gar nicht das Beobachtete mitgeteilt hat.

In den folgenden 12 Berichten handelt es sich um Reaktionserscheinungen, die nach peroralen Jodgaben aufgetreten sind.

Fall 3 wird von I. Misch referiert. Nach Operation einer eitrigen Strumitis wird der 42jährigen Patientin tgl. ein Tropfen Jodtinktur auf ein Glas Wasser verordnet. Da die Frau jedoch mehr Jod nimmt, stellen sich plötzlich nach 4 1/2 Monaten Basedowerscheinungen ein und eine ausgesprochene Stomatitis haemorrhagica. Besonders Zunge und Lippe sind befallen. An der Zunge treten kirschkerngroße Blutungen und am ganzen Körper kleinere Haemorrhagien auf. Nach Absetzen der Jodtherapie schwinden alle Symptome innerhalb weniger Tage vollständig.

Die Fälle 4—7 werden von Weber und I. Hall berichtet. Nach Jodgaben weist die Haut idiosynkrasische Veränderungen auf, und gleichzeitig ist von der Mundhöhle stets nur die Zunge befallen. Man findet granulomatöse Knoten, variolaähnliche Erscheinungen, und einmal kommt es sogar zu einer kleinen, aber äußerst schmerzhaften Tumorbildung von weicher Konsistenz. Das Eigenartige bei diesen 4 Patienten ist, daß es sich stets um Nephritiker handelt, die nach kleinen Joddosen diese Erscheinungen zeigen, so daß man fast annehmen könnte, das mangelhafte Ausscheidungsvermögen der Niere sei hier der endogene Faktor gewesen, der eine Umstimmung des Körpers hervorgerufen habe.

Bei Fall 8—12 kommt es im Mund nur zu einem Ödem, während über den ganzen Körper ein Jododerma verbreitet ist. Hulusi Behcet schildert ein Ödem der Zunge; F. Weber — ein sublinguales Ödem; K. Fürth — ein Ödem der Zunge und der Plicae linguales, die zu Kleinfingerdicke angeschwollen sind. N. W. Snell — Schwellung der Mundschleimhaut, der Submaxillardrüsen und Glottisödem, das eine Tracheotomie notwendig machte.

G. Trautmann beobachtet bei seinem Patienten (Fall 13) eine fast faustgroße, schmerzhafte Anschwellung der Parotis, infolge Abflußbehinderung, des durch Jodkali vermehrt sezernierten Spei-

chels. Gleichzeitig ist die Wangenschleimhaut der rechten Seite stark gespannt und tief dunkelrot verfärbt.

Die letzten 3 Fälle (14, 15, 16)) zeigen, daß auch nach diagnostischen Jodinjektionen mit nachfolgendem Absaugen der Flüssigkeit allergische Erscheinungen auftreten können. 1862 berichtet Rose von einer 25jährigen Patientin mit Eierstockwassersucht, der nach erfolgter Punktion Jodtinktur eingespritzt wird. Das Allgemeinbefinden der Kranken ist danach sehr schlecht, und am Gaumen verraten sich durch ihr heftiges Jucken einige hochrote Flecken auf blassem Grund. Der Harn ist stark jodhaltig. Rist und Hirschberg beobachten 1927 nach einer Bronchographie mit Lipoidol am ersten Tag eine Cokainvergiftung und drei Tage darauf ein ausgebreitetes Exanthem der äußeren Haut, ferner der Mund- und Rachenschleimhaut und ein Ödem des Gesichtes. Obwohl angestellte Hautreaktionen keine Überempfindlichkeit gegen Jod, Öl, Lipoidol und Cokain zeigen, glauben die Verfasser doch an ein Jododerma, da 8 Tage nach Beginn dieses Zustandes im Urin in 24 Stunden 12 cg Jod ausgeschieden werden und danach rasch die Abheilung erfolgt.

W. Hofmann berichtet einen Fall von Jodismus nach einer Pyelographie mit Umbrenal. (Jodlithiumpräp.) Am Abend treten Schüttelfrost und ein Ödem des Gesichtes auf, das langsam bis zu den Oberarmen fortschreitet. Am nächsten Tag ist die Wangenschleimhaut ödematös und blaurot verfärbt, was besonders deutlich in der Umgegend des Ausführungsganges der Parotis ist. Schmerzen oder Juckreiz sind nicht vorhanden. Temperatur ist normal.

Differentialdiagnostisch muß man beim Bromoderma und beim Jododerma stets an Syphilis, Pemphigus vegetans, Impetigo herpetiformis, Lupus und Variola denken.

Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch Brom- resp. Jodnachweis im Urin, in den Effloreszenzen, evtl. auch noch im Speichel und in den Geweben. Ferner kommt die Cutanreaktion in Anwendung und falls sie versagt eine Probemedikation von J oder Br intern, nach der es zu einem Auffschießen der alten Effloreszenzen kommen muß, wenn eine Idiosynkrasie gegen diese Halogene vorgelegen hat.

Was die Therapie anbelangt, so genügt in leichten Fällen einfach ein Absetzen des Jodes, um alle Erscheinungen innerhalb weniger Tage zum Verschwinden zu bringen.

2. Intravenöse Injektionen von physiologischer Kochsalzlösung. (Wile.)
3. Ob Arsengaben oder Exkochleation der Herde einen guten therapeut. Erfolg haben, läßt sich nicht mit Bestimmtheit sagen.

K. Jaffé zeigt eine neue Behandlungsart, und zwar geht sie von folgenden Überlegungen aus: Die Ursache der allergischen Haut- und Schleimhautreaktionen auf Jod muß zumindest teilweise in der Haut selber liegen; zum anderen Teil kann sie durch die chemischen Eigenschaften der Jodverbindungen begründet sein, die alle bei Anwesen-

heit von Luft und Wasser elementares Jod abspalten. Dieses freigewordene Jod hat eine hautreizende Wirkung, indem es mit Hilfe des Wassers das Gewebe mittelbar oxydiert. Folgt die allergische Reizung der Haut diesem allgemeinen Jodwirkungstyp, so muß sie ausbleiben, wenn man die Abspaltung des elementaren Jodes chemisch verhindert, z. B. durch Natriumthiosulfat. $2\ Na_2S_2O_3 + 2\ J = Na_2S_4O_6 + 2\ JNa$.

Um die Richtigkeit ihrer Annahme zu beweisen, machte sie folgende Versuche:

1. Thiosulfathaltige Jodkalisalbe (JK-Vaseline 40 % und $Na_2S_2O_3$ — Vas. 50 % ana.) verursacht keine Hautreaktion, obwohl Jodkalivaseline allein bei gleichen Patienten sie hervorruft.
2. Jodkali 0,25 innerlich; — nach 24 Stunden im Stadium stärkster Blaseneruption und schlechtesten Allgemeinbefindens Natriumthiosulf. 1,5 intravenös und 3mal 5 g per os. Schon eine halbe Stunde nach der Injektion läßt das Brennen nach, und das Allgemeinbefinden bessert sich zusehends. Am 3. Tag ist die Eruption nach tgl. gleichen Mengen $Na_2S_2O_3$ abgeklungen.
3. Jodkali 0,2 + Natriumthiosulfat (1,5 intravenös + 20 g als Klysma oder per os) ruft keine Hauterscheinungen noch sonstige Beschwerden hervor.

Hieraus scheint man den Schluß ziehen zu können, daß das freiwerdende Jod durch das Natriumthiosulfat abgefangen und unschädlich gemacht wird. Man erhält den Eindruck als ob die normale Haut des gesunden Menschen thiosulfatartig wirken müsse, d. h. daß sie befähigt ist Jodverbindungen in hohem Maße unschädlich zu machen, während bei Allergikern und Idiosynkrasikern diese Immobilisierungsfähigkeit der Haut unterentwickelt oder sogar vollständig aufgehoben ist.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Haut- und Allgemeinerscheinungen, die durch eine Überempfindlichkeit gegen die Halogene hervorgerufen werden, recht hochgradig, ja sogar lebensgefährlich sein können, während Reaktionen von Seiten der Schleimhaut und speziell der Mundschleimhaut nur ausnahmsweise eine so schwere Form anzunehmen pflegen; ferner sind letztere auch nie allein, sondern stets nur als Begleiterscheinung der Haut- oder Allgemeinerkrankung anzusehen.

Es empfiehlt sich daher bei der therapeutischen Anwendung von Chlor, Brom oder Jod sowohl die Anamnese nach dieser Richtung recht genau aufzunehmen, als auch während der Medikation die Kranken einer dauernden Kontrolle zu unterwerfen, um beim Auftreten allergischer Erscheinungen das Medikament sofort absetzen und Gegenmaßnahmen ergreifen zu können.

Literaturnachweis.

Behcet, H., Zentralblatt der Haut- und Geschlechtskr. 41 S. 357.
Diasio, F. A., Urologic Rev. 35 S. 634.
Dillingham, F. H. u. Cafferty, Yourn. of the Am. Med. Assoc. 90 S. 845.
Epstein, S., Zentralbl. 31 S. 557.
Führt, K., Wiener kl. Wochenschr. 1901.
Galli, A., Zentralbl. 33 S. 1299. (Orig. spanisch.)
Gémy, Annales de Derm. et de Syph. 1891 S. 641.
Grientschnig, W., Zeitschrift für Stomatologie 1923 S. 371.
Hall, A. I., Lancet 1926 Bd. 211 S. 952.
Hofmann, W., Dtsch. med. Wschrift 1930 II S. 1655.
Hoke, E., Med. Klinik 1931 S. 650.
Hübschmann, K. Ceska Dermatologie 1922 S. 280.
Jaffé, K., Klin. Wschrift 1930 S. 932.
Kolbner, Dtsches. Archiv für kl. Medizin 1894 S. 83 u. 1896 S. 164.
Michael, M., Klin. Wschrift. 1931 II.
Misch, I., Fortschr. der Zahnheilk. 1931 Bd. VII S. 666.
Naegeli, Zentralbl. 39 S. 141. (Sitzungsbericht.)
Reeves, G. D., Arch. of Derm. and Syph. 1930 Bd. 21 S. 709.
Rist, E., Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris S. 593.
Rose, Virchow's Archiv 1866.
Rost, G. A., Hautkrankheiten.
Rost, G. A., Allerg. Hautkrankheiten.
Rost, G. A., Kl. Wschrift. Okt. 1929.
Trautmann, G., Die Krankheiten der Mundhöhle bei Dermatosen.
Trautmann, G., Münchn. med. Wschrift. 1900 Nr. 4.
Weber, F., Brit. Yourn. of Derm. and Syph. 1923 Bd. 35 S. 169.
Weber, F., Lancet Bd. 211 S. 1037.
Wile, U. I., Yourn. of the Am. med. Assoc. 1927 Bd. 89 S. 321.
Zangger, Handb. der inneren Medizin 1927 Bd. 3.
Zitzke, E. Derm. Wschrift. Okt. 1932.

Lebenslauf.

Am 10. I. 1910 wurde ich in Cottbus als Tochter des Dipl. Ingenieurs Johannes Ruffmann geboren. Nach dem Tod meines Vaters zog meine Mutter nach Görlitz i. Schl., wo ich das städtische Lyzeum und die angeschlossene realgymnasiale Studienanstalt absolvierte. Nachdem ich Ostern 1929 dort das Abitur bestanden hatte, widmete ich mich in Freiburg und danach in Hamburg dem Studium der Zahnheilkunde.

Nach dem Sommer-Semester 1930 bestand ich in Freiburg das zahnärztliche Physikum und im Herbst 1932 daselbst das zahnärztliche Staatsexamen.

Herrn Prof. Dr. Rost spreche ich an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aus für die Überlassung des Themas und seine mannigfachen Anregungen bei der Ausarbeitung.